Münster.1933.№ 54 Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster/Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber den Einfluß der Krampfgifte auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster/Westfalen

vorgelegt von

Else Lockert, Zahnärztin
aus Duisburg

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i.W.
1933

Dekan: Prof. Dr. von Szily
Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W, Haarmann
Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster/Westfalen

Einleitung.

Zwei typische Vertreter der Krampfgifte sind Strychnin und Pikrotoxin. Strychnin führt zu tonischen Krämpfen, die im Rückenmark ausgelöst werden. Pikrotoxin dagegen verursacht klonische Krämpfe, die vornehmlich von den Krampfzentren im Hirn ausgehen. Während man beim Pikrotoxin im Allgemeinen eine rein erregende Wirkung annimmt, wird die Strychninwirkung heute wohl vorwiegend als eine Lähmung der Reflexhemmung gedeutet; zumal in größeren Dosen allgemeine Lähmungswirkungen am Zentralnervensystem überwiegen. An sich läßt sich nicht voraussagen, in welcher Weise Nervengifte mit elektiver Wirkung bestimmte Funktionen der Stoffwechselvorgänge im Gewebe beeinflussen. Es besteht hier ein Gegensatz zu den Narcoticis, die ganz allgemein die Lebensvorgänge in allen Zellen hemmen, und von denen daher auch die Stoffwechselvorgänge in allen Geweben verlangsamt werden.

Ueber den Einfluß des Strychnins auf den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäurebildung in frischem Kälberblut hat Harley[1]) gearbeitet. Er fand eine Hemmung von Sauerstoffaufnahme und Kohlensäurebildung. Andere Arbeiten über die Beeinflussung des Zellstoffwechsels fehlen. Von der Wirkung des Pikrotoxins auf den Zellstoffwechsel ist nichts bekannt.

In der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, in welcher Weise die Stoffwechselvorgänge durch die beiden Krampfgifte beeinflußt werden. Und zwar wurde die Stoffwechselleistung der Dehydrierungsvorgänge mit der Thunberg'schen Methylenblaumethode der Untersuchung zugänglich gemacht.

Versuchsserie I.

In den Versuchen der ersten Versuchsserie wurde zunächst die Beeinflussung der sog. Restreduktion durch die beiden Alkaloide

---

[1]) Harley, C., Lancet 1855, I, 619, 647; zitiert nach Poulson in Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. 2, 343, 1920.

Strychnin und Pikrotoxin geprüft. Mit Restreduktion bezeichnet man die Dehydrierung der im Gewebe präformierten Brennstoffe.

Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle I zusammengefaßt. Die Versuche zeigen einheitlich, daß die beiden Stoffe mit ansteigender Konzentration die Methylenblauentfärbung zunehmend hemmen. In gleichen Konzentrationen werden dabei die Dehydrierungsvorgänge bei Strychnin stärker gehemmt als bei Pikrotoxin. Im Ganzen ist aber auch bei den höchsten Konzentrationen von Strychnin die Entfärbungszeit nicht sehr erheblich verlängert. Eine Umkehrwirkung bei geringen Konzentrationen ließ sich nicht nachweisen. Sie ist vielleicht im zweiten Strychninversuch gerade eben angedeutet.

Tabelle I (ohne Zusatz)

Muskel

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Strychnin			Pikrotoxin		
Kontrollversuch	16	16	26	15	16	15
1.10^{-10}	17	—	25	16	17	15
1.10^{-9}	16	14	25	15	16	15
1.10^{-8}	16	14	25	15	17	15
1.10^{-7}	17	22	26	17	18	15
1.10^{-6}	18	22	27	18	19	15
1.10^{-5}	22	24	26	18	19	16
1.10^{-4}	30	30	28	17	19	16
1.10^{-3}	36	32	30	18	19	16
1.10^{-2}	40	35	33			
Versuchstier:	Frosch					

Versuchsserie II.

Die Untersuchung des Dehydrierungsvermögens des frischen Muskels ohne weiteren Zusatz von Brennstoffen sagt nichts darüber aus, welche Fermentreaktionen im Einzelnen durch die beiden Gifte gehemmt werden, oder ob bestimmte fermentative Vorgänge ungestört verlaufen.

Im folgenden wurde die Dehydrierung der Milchsäure in Gegenwart der beiden Alkaloide verfolgt. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle II enthalten. Die Versuche zeigen, daß die Milchsäuredehydrase und ihre Wirksamkeit nicht nennenswert geschädigt sind, und daß der Laktatabbau an der Hemmung der Restreduktion unbeteiligt ist.

Tabelle II (Laktat)

Muskel

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Strychnin				Pikrotoxin		
Kontrollversuch	33	17	43	17	21	23	17
1.10^{-10}	32	17	43	17	21	23	19
1.10^{-9}	32	18	43	18	21	22	19
1.10^{-8}	—	18	44	18	21	24	19
1.10^{-7}	32	18	44	18	22	24	19
1.10^{-6}	—	19	44	18	22	26	19
1.10^{-5}	30	19	45	17	22	27	19
1.10^{-4}	31	19	44	18	—	25	19
1.10^{-3}	35	—	45	19	23	27	20
1.10^{-2}	36	20	45	19			
Versuchstier:	Frosch						

Versuchsserie III.

Bei Untersuchung der Stoffwechselwirkung von muskelwirksamen Verbindungen ist besonders die Beeinflussung des Glykogenabbaues von Bedeutung, weil im Muskelstoffwechsel das Glykogen eine überragende Stellung einnimmt. Die Energiewirkung im Muskel wird im Wesentlichen durch das Glykogen bestritten.

Die Versuche mit Glykogenzusatz (Tabelle III) zeigen, daß genau wie in den Versuchen mit frischem Muskel ohne weiteren Zusatz von Nährmaterial die Methylenblaureduktion mit ansteigender Konzentration der beiden Alkaloide immer mehr verschlechtert wird. Strychnin ist dem Pikrotoxin an Wirksamkeit

überlegen. Schon die Versuchsergebnisse legen den Gedanken nahe, daß die Hemmung der Restreduktion vor allem in einer Verschlechterung des Glykogenabbaus zu suchen ist. Die Größenordnung der Konzentrationen, in der die Hemmung des Glykogenabbaues beginnt, liegt aber wesentlich höher als die Konzentrationen, mit denen allenfalls bei tödlichen Vergiftungen gerechnet werden darf.

Tabelle III (Glykogen)

Muskel

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Strychnin				Pikrotoxin		
Kontrollversuch	37	45	16	36	25	25	33
1.10^{-10}	34	45	16	36	25	27	34
1.10^{-9}	35	45	17	37	24	33	33
1.10^{-8}	33	45	17	—	26	33	37
1.10^{-7}	36	46	18	36	27	33	37
1.10^{-6}	41	48	18	37	27	33	37
1.10^{-5}	46	48	18	37	29	33	38
1.10^{-4}	48	56	24	37	29	34	43
1.10^{-3}	52	58	26	40	31	36	50
1.10^{-2}	56	—	30	50			
Versuchstier:	Frosch						

Versuchsserie IV.

Als weiteres Fermentsystem wurde der Glykoseabbau im Herzmuskel untersucht. Die Ergebnisse der Glykoseabbauversuche im Herzmuskel sind in Tabelle IV wiedergegeben. Wie den Glykogenabbau so hemmt das Strychnin auch den Glykoseabbau mit ansteigender Konzentration sehr erheblich. Das gleiche gilt für das Pikrotoxin. Das Maximum der Hemmung liegt jedoch nicht bei der höchsten Konzentration, sondern bei der mittleren Konzentration von 10^{-5}. Mit zunehmender Dosierung nimmt der hemmende Einfluß des Pikrotoxins wieder stark ab. Der Glykoseabbau im Herzen wird jedenfalls in wesentlich niedrigeren Konzentrationen als in den bisherigen Versuchsreihen gehemmt.

Tabelle IV (Glykose)

Herz

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Strychnin			Pikrotoxin		
Kontrollversuch	12	20	19	19	21	20
1.10^{-10}	12	22	21	26	20	20
1.10^{-9}	15	22	22	27	21	23
1.10^{-8}	15	20	21	—	21	24
1.10^{-7}	17	23	23	27	21	25
1.10^{-6}	17	23	23	27	23	25
1.10^{-5}	20	24	25	35	30	27
1.10^{-4}	23	26	27	33	25	30
1.10^{-3}	—	29	30	30	23	22
1.10^{-2}	26	—	32			
Versuchstier:	Rind			Hund		

Versuchsserie V.

Die Hirnglykolyse ist in ihrem Verlauf anders als die Herzglykolyse, indem keine Hexosephosphorsäureester beim Abbau gebildet werden. Die Ergebnisse sind aus Tabelle V ersichtlich. Aus den Versuchen geht hervor, daß die Hirnglykolyse durch die beiden Stoffe in grundsätzlich verschiedener Weise beeinflußt wird.

Strychnin beschleunigt mit ansteigender Konzentration den Glykoseabbau im Hirngewebe. Das Optimum liegt im Allgemeinen bei einer Konzentration von 10^{-5}. Mit ansteigender Konzentration wird dann der Glykoseabbau verschlechtert. Aus den Versuchen ergibt sich in besonders eindeutiger Weise, daß die Hirnglykolyse und die Herzglykolyse zwei vollkommen verschiedene fermentative Stoffwechselvorgänge sind.

Pikrotoxin gegenüber verhalten sich die beiden Glykoseabbauwege gleich. Auch hier liegt das Maximum der Hemmung bei den mittleren Konzentrationen. In den niedrigen von uns verwendeten Dosierungen ist das Pikrotoxin ohne Einwirkung. In dem zweiten Pikrotoxinversuch beschleunigt es sogar den Glykoseabbau.

Tabelle V (Glykose)

Hirn

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Strychnin				Pikrotoxin			
Kontrollversuch	29	23	24	27	20	20	22	24
1.10^{-10}	31	24	27	28	20	16	24	25
1.10^{-9}	28	23	25	28	21	16	24	25
1.10^{-8}	25	22	24	26	21	16	25	26
1.10^{-7}	25	22	24	26	21	17	25	29
1.10^{-6}	25	21	24	25	23	17	28	27
1.10^{-5}	24	20	22	27	25	22	26	26
1.10^{-4}	25	23	23	33	23	19	23	—
1.10^{-3}	26	25	25	—	22	18	21	25
1.10^{-2}	27	27	27	33				
Versuchstier:	Kalb							

Versuchsserie VI.

In den letzten Versuchsreihen wurde stark mit Wasser ausgewaschener Skelettmuskel als Fermentmaterial verwandt. Derart vorbehandeltes Gewebe gestattet nur den Abbau von solchen Verbindungen zur Untersuchung zu bringen, deren Dehydrasen durch das Auswaschen nicht entfernt werden.

Es wurde zunächst die Dehydrierung der Bernsteinsäure untersucht. Wie deren Versuche (Tabelle VI) erkennen lassen, wird die Bernsteinsäuredehydrase durch Strychnin und Pikrotoxin nicht merklich geschädigt.

Versuchsserie VII.

Die Glyzerinphosphorsäuredehydrase wird im Gegensatz zur Bernsteinsäuredehydrase durch die beiden Stoffe mit ansteigender Konzentration erheblich in Mitleidenschaft gezogen. Hier ist das Pikrotoxin dem Strychnin überlegen. Die Ergebnisse sind aus Tabelle VII zu ersehen.

Tabelle VI (Bernsteinsäure)
Muskel
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Strychnin		Pikrotoxin	
Kontrollversuch	25	29	23	23
1.10^{-10}	26	29	22	23
1.10^{-9}	26	—	23	23
1.10^{-8}	26	31	23	23
1.10^{-7}	26	30	24	24
1.10^{-6}	26	32	24	24
1.10^{-5}	25	30	24	23
1.10^{-4}	25	30	24	24
1.10^{-3}	26	30	24	24
1.10^{-2}	27	31		
Versuchstier:	Kaninchen			

Tabelle VII (Glyzerinphosphorsäure).
Muskel
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Strychnin		Pikrotoxin	
Kontrollversuch	16	28	17	21
1.10^{-10}	16	28	19	21
1.10^{-9}	16	30	22	22
1.10^{-8}	17	30	22	24
1.10^{-7}	16	30	22	26
1.10^{-6}	17	32	22	26
1.10^{-5}	17	34	22	26
1.10^{-4}	20	34	23	28
1.10^{-3}	20	36	27	30
1.10^{-2}	24	—		
Versuchstier:	Kaninchen			

Versuchsserie VIII.

In der letzten Versuchsserie wurde der Abbau von Hexosediphosphat untersucht. Das Wirkungsbild der beiden Gifte weicht von allen bisher besprochenen Fermentreaktionen ab. Strychnin hemmt den Abbau von Hexosediphosphat am stärksten bei der stärksten Verdünnung. Die Hemmungswirkung wird bei ansteigender Konzentration geringer, bleibt aber bei allen Verdünnungen bestehen. Pikrotoxin beschleunigt bei einer Konzentration von 10^{-8} die Dehydrierung von Hexosediphosphat. Alle übrigen Konzentrationen sind wirkungslos mit Ausnahme der höchsten, bei denen eine stärkere Hemmung einsetzt.

Tabelle VIII (Hexosediphosphorsäure)

Muskel

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Strychnin			Pikrotoxin		
Kontrollversuch	55	47	33	15	19	28
1.10^{-10}	60	61	43	16	19	28
1.10^{-9}	60	60	40	16	19	27
1.10^{-8}	58	60	37	12	15	24
1.10^{-7}	—	55	35	16	19	28
1.10^{-6}	58	—	35	16	19	28
1.10^{-5}	58	55	—	16	19	29
1.10^{-4}	56	55	36	17	20	32
1.10^{-3}	56	56	37	19	23	34
1.10^{-2}	27	56	36			
Versuchstier:	Kaninchen					

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß von Strychnin und Pikrotoxin auf ihre Dehydrierungsvorgänge im überlebenden Gewebe untersucht. Die einzelnen Fermentreaktionen verhalten sich bei den beiden Stoffen ganz verschieden. Im Allgemeinen ist eine Hemmungswirkung vorherrschend. Unbeeinflußt ist der Abbau der Milchsäure und Bernsteinsäure. Stark gehemmt wird der Abbau des Glykogens und der Glykose im Herzmuskel. Besonders hervorzuheben ist, daß der Abbau der Glykose durch Hirngewebe von Hexosediphosphat durch Pikrotoxin in mittleren Konzentrationen angeregt wird. Alle weiteren Einzelheiten sind aus der Arbeit und der Uebersichtstabelle zu ersehen.

Tabelle IX. Uebersichtstabelle.

Fermentreaktionen	Strychnin Konzentration			Pikrotoxin Konzentration		
	schwach	mittel	stark	schwach	mittel	stark
1. Restreduktion . . .	∅	−	− − −	∅	∅	−
2. Milchsäure	∅	∅	∅	∅	∅	∅
3. Glykogen	∅	−	− − −	∅	∅	− −
4. Glykose: Herz . . .	−	− −	− − −	−	− − −	−
5. Glykose: Hirn . . .	∅	+	−	∅	−	∅
6. Bernsteinsäure . . .	∅	∅	∅	∅	∅	∅
7. Glyzerinphosphorsäure . . .	∅	−	− −	∅	−	− −
8. Hexosediphosphorsäure . . .	−	∅	∅	∅	+	−

Es bedeuten: ∅ ohne Einwirkung,
+ leichte Förderung,
− leichte Hemmung,
− − starke Hemmung,
− − − sehr starke Hemmung.

Lebenslauf.

Ich wurde am 24. Januar 1910 in Duisburg als Tochter des Betriebsingenieurs Eduard Lockert und seiner Ehefrau Elise, geb. Scheel, geboren. Von Ostern 1916 bis Ostern 1929 besuchte ich die Städtische Studienanstalt zu Duisburg, an der ich die Reifeprüfung bestand. Nach drei Semestern vorklinischen Studiums in Bonn machte ich dort das Physikum. Dann verbrachte ich je ein klinisches Semester in Bonn und Würzburg. Während der beiden letzten klinischen Semester war ich in Münster, wo ich am 3. Dezember 1932 das zahnärztliche Staatsexamen bestand.